

Aus der Medizinischen Klinik der
Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
(Direktor: Prof. Dr. med. N. Henning)

**Corticoide und neutrale 17-Ketosteroide
in Parotisspeichel-, Schweiß- und Duodenalsaft
vor und nach parenteraler Applikation
von Glucocorticoiden**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
zu
Erlangen

Vorgelegt von
Christa Kwiet
aus Berlin

1962

Meiner Mutter in Dankbarkeit gewidmet.



Dekan: Prof. Dr. med. Gerd Hegemann

Referent: Prof. Dr. med. Norbert Henning

Tag der mündlichen Prüfung: 21. Februar 1962

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen
(Direktor: Prof. Dr. N. Henning)

Corticoide und neutrale 17-Ketosteroide im Parotisspeichel, Schweiß und Duodenalsaft vor und nach Applikation von Glukocorticoiden

Von. F. SCHEIFFARTH, L. ZICHA, M. ENGELHARDT, CH. KWIET
und E. TOMAT

Während man früher annahm, daß die Steroide in der Duodenalflüssigkeit ausschließlich der Galle entstammen, muß auf Grund unserer Untersuchungen der Begriff des enterohepatischen Kreislaufes erweitert werden. Es wurden nämlich sowohl neutrale 17-KS (13) als auch Corticoide im Magensekret gefunden (33, 35, 37). Hierbei bestand eine Abhängigkeit vom histologischen und funktionellen Zustand der Magenschleimhaut. Die höchsten Steroidmengen/Zeiteinheit fand man bei hyperaciden, die geringsten bei histaminrefraktären anaciden Patienten mit histologisch gesicherter Atrophie der Magenschleimhaut. Eine subcutane Histamininjektion führte bei diesen Versuchen zu einem signifikanten Anstieg der neutralen 17-KS im Magensaft. Ebenso kamen die Corticoide, wenn auch nicht so ausgeprägt, vermehrt zur Ausscheidung.

Interessanterweise steigt auch die K-Konzentration nach s.c. Histaminapplikation im Magensaft an, unabhängig von Acidität und auch von anderen Elektrolyten, wie etwa Na. Durch die Untersuchungen von *Colcher und Hollander* (7) sowie *Werther* und *Mitarbeitern* (32b) wurden frühere Befunde von *Gray und Bucher* (19) widerlegt.

Es gelang auch schließlich der Nachweis, daß nicht nur physiologische Corticoide, wie etwa Cortison oder Hydrocortison über den Magensaft in den Darm gelangen, sondern auch synthetische Glukocorticoide vom Typ des Prednisolon und Dexamethason (35). Diese Untersuchungsergebnisse ließen auf einen lokalen physiologischen Effekt der Glukocorticoide im Bereich der Magenschleim-

Eingegangen: 9. August 1961.

haut schließen und trugen gleichzeitig zur Aufklärung der Pathogenese der Steroidulcera auch bei parenteraler Applikation von Cortisonderivaten bei. Es ergab sich nun die Frage, ob die genannten Steroide auch in anderen Körperflüssigkeiten, wie z. B. im Speichel, im Schweiß sowie in der Galle vorkommen. Gleichzeitig sollte untersucht werden, inwieweit sich Beziehungen zwischen neutralen 17-KS und 17-ketogenen Steroiden einerseits, sowie K, Na, und Ca andererseits in diesen Körperflüssigkeiten aufstellen lassen.

Schon vor der Ära genauerer analytischer Hormonbestimmungen wurde u. a. versucht, aus der Na/K-Relation Rückschlüsse auf die Nebennierenrindenfunktion zu ziehen (10, 34).

Außerdem konnten auch direkte Beziehungen zwischen einer Glukocorticoidapplikation und dem Na/K-Gehalt des Speichels festgestellt werden (16, 18), wobei es zu einer Abnahme des Na/K-Quotienten kam.

Grønbeck konnte auch im Wärmeschweiß des Menschen Korrelationen zwischen der Nebennierenrindenfunktion und dem Na/K-Quotienten feststellen. So nimmt z. B. bei Patienten mit M. Addison, hypophysiärer Insuffizienz oder bei den meisten Patienten mit chronischer Polyarthrit der Na/K-Quotient im Wärmeschweiß (20, 21) zu.

Es blieb somit schließlich zu prüfen, ob und in welchem Ausmaß auch neueren Cortisonderivaten diese Eigenschaften zukommen, inwieweit sie nicht nur den Speichel, sondern auch den Schweiß betreffen, und insbesondere ob i.v. appliziertes Prednisolon und Dexamethason die Ausscheidung von 17-KS und deren einzelnen Fraktionen, sowie von 17-ketogenen Steroiden im Speichel, Schweiß und in der Galle zu beeinflussen vermögen.

Methodik

Bei 23 Versuchspersonen wurde der Speichel vor und nach Applikation von 75 mg Prednisolon-Na-Hemisuccinat, bzw. 10 mg Dexamethason-Diaethylaminoacetat auf seinen Gehalt an neutralen 17-KS, 17-ketogenen Steroiden, K, Na und Ca untersucht.

Die Sammlung des beidseitigen Parotisdrüsensekretes erfolgte mittels einer Kapsel nach einer in unserer Klinik entwickelten Methode (22, 23). Bei diesem Verfahren haften die Kapseln durch Unterdruck an der Papilla des Ductus Stenoni. Zur Förderung der Sekretion werden jeweils in Abständen von 5 Minuten einige Tropfen einer bittersauren Lösung auf die Zungenspitze aufgetragen. Bei unseren Versuchen betrug eine Sammelperiode 20 Minuten. Nach der Glukocorticoidapplikation wurde insgesamt eine Stunde gesammelt.

Bei weiteren Versuchspersonen erfolgte die Sammlung des Schweißes während einer halben Stunde im Paraffinsack. Vor einer zweiten Sammelperiode wurden 50 mg Prednisolon-Na-Hemisuccinat i.v. appliziert. Die neutralen 17-KS, 17-ketogenen Steroide, K, Na und Ca wurden in den verschiedenen Sammelperioden bestimmt.

Bei 10 weiteren Patienten wurde der Duodenalsaft (Galle 2) für die Dauer von einer Stunde gesammelt. Dann injizierten wir 50—100 mg eines kurz wirkenden Prednisolonesters i.v., wonach die neutralen 17-KS und die 17-ketogenen Steroide bestimmt wurden.

Na-, K- und Ca-Bestimmungen erfolgten flammenphotometrisch. Die neutralen 17-KS wurden nach der Methode von *Zimmermann* (38, 39, 40), modifiziert nach *Drekter* (11, 12) und *Walter* (32a), die Corticoide als 17-ketogene Steroide nach der Methode von *Norymberski* (26), modifiziert nach *Walter* (36), untersucht.

Jeweils 100 ccm Speichel, Schweiß und Galle wurden von je zwei Patienten einer chromatographischen Analyse unterworfen, wobei die fraktionierten 17-KS nach einer modifizierten Methode von *Pond* (28) bestimmt wurden.

Die Werte der neutralen 17-KS und 17-ketogenen Steroide wurden aus Eichkurven mit Dehydroisoandrosteron errechnet.

Ergebnisse

Parotisspeichel: Die Mittelwerte der Speichelmengen vor und nach Glukocorticoidbelastung unterschieden sich nicht wesentlich voneinander und schwankten zwischen 14 und 16 ccm/20 Minuten. Während einer Sammelperiode wurden bei nicht belasteten Versuchspersonen im Mittel 23,2 mg Na, 20,04 mg K, 0,35 mg Ca, 22,4 γ neutrale 17-KS und 8,3 γ an 17-ketogenen Steroiden im Parotissaft ausgeschieden. Nach der i.v. Applikation von 75 mg eines Prednisolon- oder 10 mg eines kurz wirkenden Dexamethasonesters stiegen sowohl die Na- als auch die K-Werte an, wobei das Maximum der Ausscheidung nach 40 bis 60 Min. beobachtet wurde (vgl. Abb. 1).

Innerhalb der ersten 20 Minuten stiegen die Ca-Werte von 0,35 mg auf 0,41 mg, in der zweiten 20-Minutenperiode auf 0,56 mg und in der dritten Sammelperiode auf 0,57 mg an.

Die neutralen 17-KS erreichten bereits während der ersten 20 Minuten nach Glukocorticoidgabe ihr Maximum, das allerdings gegenüber dem Ausgangswert nicht signifikant war. Dann sanken sie kontinuierlich ab. Die 17-ketogenen Steroide zeigten dagegen ein anderes Verhalten. Bei dieser Steroidgruppe stieg die ausgeschiedene Menge im Parotisspeichel zwar gleichfalls an, erreichte jedoch erst in der Sammelperiode zwischen 20 und 40 Minuten ihr Maximum. Nach 40 bis 60 Minuten war der Ausgangswert

noch nicht erreicht. Zum Unterschied zu dem Verhalten der neutralen 17-KS war die Zunahme der 17-ketogenen Steroide im Speichel nach Prednisolon bzw. Dexamethason signifikant (vgl. Abb. 1).

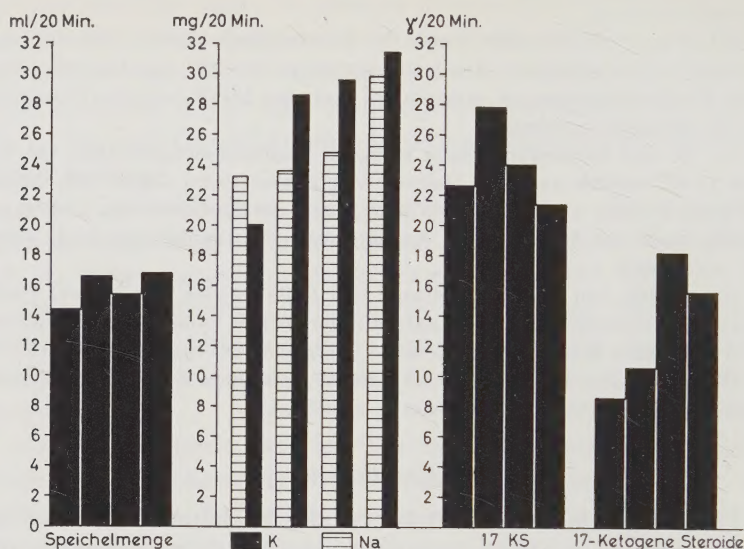


Abb. 1. Speichelmenge, Na, K sowie neutrale 17-Ketosteroide und 17-ketogene Steroide vor sowie nach Applikation von 75 mg eines kurzwirksamen Prednisolonesters. Die einzelnen Sammelperioden = 20 Minuten.

Schweiß: Wegen der Fragwürdigkeit der vollständigen Gewinnung von Schweißmengen wurde auf die Berechnung von Absolutmengen verzichtet und lediglich die Konzentration des K, Ca und Na in mÄq, sowie der neutralen 17-KS und der 17-ketogenen Steroide in γ /l angegeben. Die Mittelwerte der gesammelten Schweißmengen betrugen vor der Glukocorticoidbelastung 7,122 ml/30 Min., nach 50 mg Prednisolon-Na-Hemisuccinat i.v. blieben die durchschnittlichen Schweißmengen annähernd unverändert. Während der gleichen Sammelperioden kam es zu einem Abfall der Na-Konzentrationen von 43,8 mÄq auf 39,8 mÄq, wobei sich eine Signifikanz von $P = 0,05$ errechnete. Die K-Werte sanken gleichfalls von 12,6 mÄq auf 6,8 mÄq, ebenfalls mit einer Signifikanz von $P = 0,05$. Dagegen war die Verminderung des Ca-Mittelwertes von 3,1 mg auf 1,7 mg auf Grund erheblicher Streuungen nicht signifikant.

Die Konzentration der 17-KS lag vor Prednisolon bei 1364,3 γ /l

und stieg danach gering an auf einen Mittelwert von 1752,2 γ /l. Die 17-ketogenen Steroide waren mit 400,3 γ /l im Ausgangswert deutlich niedriger, nach Prednisolon stiegen sie nur unwesentlich auf 554,6 γ /l an.

Die säulenchromatographische Auftrennung von 100 ccm Schweiß ergibt eine relativ hohe Monochlorid- und Ätiocholanonfraktion, die Androsteron-Ätiocholanfraktion im Speichel ist niedrig, während der Gehalt an 17-oxylierten Verbindungen wieder relativ hoch war. Bei einer Chromatographie einer entsprechenden Schweißmenge wurde hierbei die Menge an 11-oxylierten Verbindungen der Androstanreihe, bei der anderen der Ätiocholanreihe höher gefunden.

Duodenalsaft: In einer halben Stunde gelangen im Durchschnitt 64 γ an neutralen 17-KS und 186,8 γ an 17-ketogenen Steroiden in den Duodenalsaft. Nach 50—100 mg eines Prednisolonesters i.v. nahmen die neutralen 17-KS im Verlauf von zwei Stunden gering und nicht signifikant ab. Dagegen stieg die Ausscheidung an 17-ketogenen Steroiden über den Duodenalsaft bereits innerhalb der ersten halben Stunde auf 607,9 γ ($P = 0,01$) an.

Auch in der Sammelfraktion von 1½—2 Stunden waren die 17-ketogenen Steroide mit 503 γ /30 Minuten noch deutlich ($P = 0,05$) gegenüber dem Ausgangswert erhöht (vgl. Abb. 2).

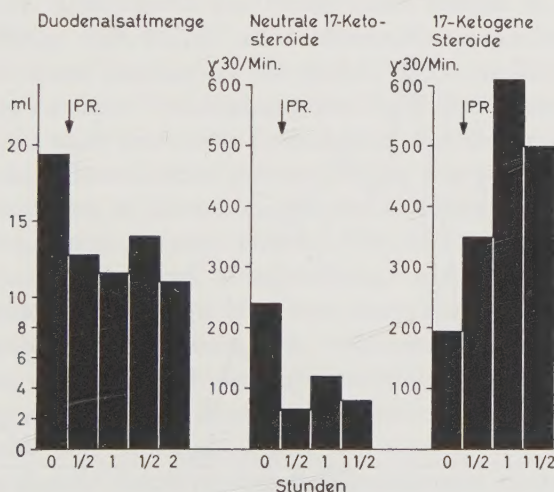


Abb. 2. Duodenalsaftmenge, neutrale 17-Ketosteroide sowie 17-ketogene Steroide vor und nach intravenöser Applikation von 50—100 mg Prednisolon-Na-Hemisuccinat.

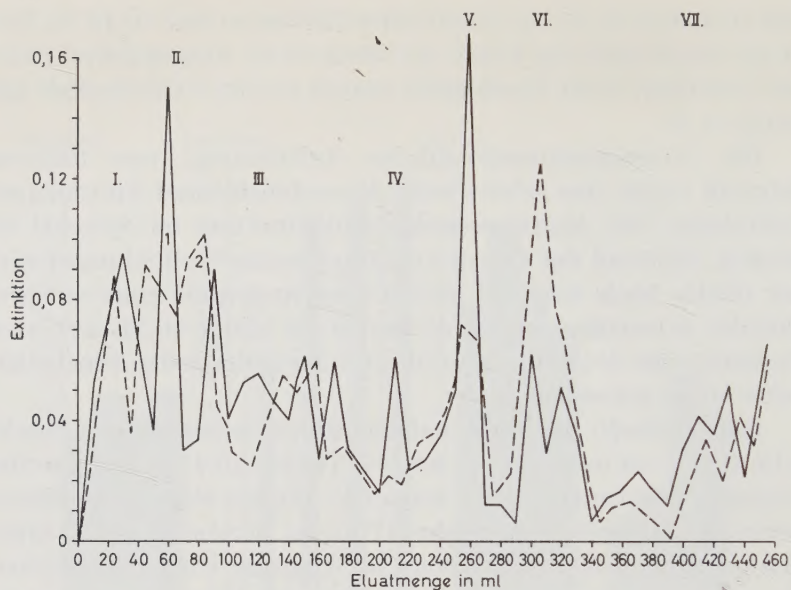


Abb. 3. 17-Ketosteroidfraktionen im Parotisspeichel bei 2 gesunden Versuchspersonen. Chromatographie nach modifizierter *Pond'scher* Methode.



Abb. 4. Aluminiumchromatographische Auftrennung der neutralen 17-Ketosteroide im Duodenalsaft von 2 gesunden Versuchspersonen.

Die Ergebnisse der chromatographischen Fraktionierung der neutralen 17-KS des Parotisspeichels und des Duodenalsaftes sind in der Abbildung 3 und 4 wiedergegeben.

Diskussion

Im Gegensatz zu den Ergebnissen tierexperimenteller Untersuchungen (6) nehmen die Speichelmengen bei Menschen nach längerer Reizung nicht ab. Die Stundenwerte entsprechen, umgerechnet auf die Gesamttagesproduktion von etwa 1200 ccm, den Angaben von *Feinberg* (14) und *Houssay* (24). Die Konzentration der Elektrolyte sowie der neutralen 17-KS und 17-ketogenen Steroide verhalten sich unabhängig von den jeweils im Einzelfall ausgeschiedenen Speichelmengen.

Während der Gehalt an Na, K und Ca im Parotissaft bereits unter verschiedenen Versuchsbedingungen auch beim Menschen untersucht worden war, gelang erstmalig auch der Nachweis einer Elimination von 17-KS und 17-ketogenen Steroiden im Parotisspeichel. Die Mittelwerte der neutralen 17-KS waren mit 22,4 γ /20 Min. sogar höher als die im Rahmen früherer Untersuchungen im Magensaft festgestellten Mengen der gleichen Steroidgruppe. Dagegen wurden in der gleichen Zeiteinheit weniger 17-ketogene Steroide im Speichel ausgeschieden als über die Magenschleimhaut.

Nach i.v. Applikation von Prednisolon kommt es, ebenso wie bereits früher für ACTH und Cortison nachgewiesen werden konnte, zu einem Anstieg der Na- und K-Werte im Parotissaft und gleichzeitig zu einer Verschiebung des Na/K-Quotienten zugunsten des K. Somit muß auch dem Prednisolon und Dexamethason eine geringe mineralocorticoide Nebenwirkung zugeschrieben werden, die innerhalb von 20 Minuten, nach i.v. Injektion eines kurz wirkenden Glukocorticoidesters eintritt. Wie aus früheren klinischen Untersuchungsreihen mit Dexamethason hervorgeht, wird dagegen die Relation Na/K im Urin erst nach längerer Applikationsdauer signifikant verändert (29), während bei anderen Glucocorticoiden bereits früher mineralocorticoide Nebenwirkungen beobachtet werden (9, 31). Menge und Relation von Na und K wird jedoch nach den Untersuchungen von *Goding und Denton* (17) nicht nur durch Hormone der Nebennierenrinde bestimmt, sondern es scheint an diesem Regulationsmechanismus noch mindestens ein weiterer Faktor beteiligt zu sein. Untersuchungsergebnisse über die Wirkung des Aldosteron beim Menschen auf die

Na/K-Relation im Speichel liegen uns z. Zt. noch nicht vor. Jedoch dürften auch die Mineralocorticoide nicht allein oder in Zusammenwirkung mit Glukocorticoiden für die genannten Elektrolytverhältnisse im Speichel verantwortlich sein (30, 32).

Neben der typischen Beeinflussung des Na und K durch die genannten Glukocorticoide kommt es zu einer vermehrten Elimination von Ca im Parotissaft, die bereits auch innerhalb der ersten 20 Minuten nach i.v. Injektion von Prednisolon oder Dexamethason zustandekommt. Der katabole Effekt auf den Eiweißstoffwechsel hält offensichtlich länger an als die einfachen mineralocorticoiden Effekte, da die Ca-Elimination nach einer Stunde noch keine Tendenz zum Rückgang zeigt. Diese Wirkung läßt sich prinzipiell auch bei Kontrollen im Urin feststellen (8, 15, 29).

Die zeitliche Differenz der K/Na-Beeinflussung einerseits, und der eiweißkatabolen Effekte mit vermehrter Ca-Elimination andererseits, spricht für zwei getrennte Wirkungsmechanismen bezüglich dieser Stoffwechseleffekte. Auch *Kendall* (25a) hat bereits darauf hingewiesen, daß diese zwei Nebenwirkungen von Glukocorticoiden sich weitgehend unabhängig voneinander verhalten. Cortisonverbindungen sollen im übrigen nicht direkt in den Ca-Umsatz eingreifen. Weder die intestinale Ca-Resorption, noch die renale Ca-Ausscheidung soll durch Glukocorticoide direkt beeinflußt werden, und erst höhere Dosen und eine Langzeittherapie vermögen die Knochengewebsneubildung so zu beeinträchtigen, daß ein Verlust an körpereigenem Ca resultiert (5, 25). Bei einer Dosis von 2 mg Hydrocortison/300 mg Ratte werden z. B. nach einem Jahr 900 mg Ca aus dem Knochenskelett herausgelöst, so daß dann erst eine Osteoporose zu erwarten wäre. Dies erklärt auch das relativ seltene Auftreten einer Osteoporose während einer Glukocorticoidtherapie bei Patienten, bzw. nur bei Kranken mit Langzeittherapie oder sehr hoher Dosierung über Monate. Die von uns erstmalig im Parotissaft nachgewiesenen 17-ketogenen Steroide nehmen nach Glukocorticoidapplikation signifikant zu. Daß Prednisolon und Dexamethason, ähnlich wie im Magensekret, nach einer i.v. Applikation auch chromatographisch im Parotisspeichel nachgewiesen werden können, haben wir bereits bei früheren Untersuchungsreihen zeigen können (35).

Da bei den vorliegenden Untersuchungen lediglich ein Teil des Gesamtschweißes gesammelt werden konnte, lassen sich endgültige Aussagen über Absolutmengen vorerst noch nicht machen.

Eine Verminderung der K- wie auch der Ca- und Na-Konzentration nach i.v. Prednisolonanwendung ist nur schwer zu deuten. Ob es sich hierbei um kompensatorische Effekte handelt, die eventuell komplizierter Natur sind, muß noch offen bleiben.

Wesentlich wichtiger erscheint jedoch die Tatsache, daß die neutralen 17-KS und die 17-ketogenen Steroide in einer Relation von 3:1 über den Schweiß zur Ausscheidung gelangen. Die Konzentration an 17-KS steigt sogar im Mittel nach der Prednisoloninjektion bereits innerhalb einer Sammelperiode um annähernd 30% an, die der 17-ketogenen Steroide bleibt dagegen unverändert. Bei aluminiumchromatographischer Auftrennung der neutralen 17-KS des Schweißes findet sich ein Hormonspektrum, das den Ergebnissen, die aus gleichen Mengen von Magensaft gewonnen wurden, im Prinzip ähnlich sieht (33). Es findet sich ebenfalls eine relativ hohe Monochlorid- und Monoketonfraktion bei niedriger Ätiocholanolon- und Androsteronfraktion. Die 11-oxylierten Verbindungen (Fraktion 6 und 7) sind dagegen relativ hoch, wobei in wechselndem Ausmaß 11-oxylierte Steroide der Androsteranreihe und Ätiocholanreihe zur Ausscheidung gelangen.

Die höchsten Konzentrationen an 17-ketogenen Steroiden fanden sich in der Galle. Das im Verlauf einer halben Stunde in den Duodenalsaft gelangende Quantum an 17-ketogenen Steroiden entspricht, umgerechnet auf die Gesamtausscheidung in 24 Stunden, 8,9 mg/Tag. Somit sind die Mengen an 17-ketogenen Steroiden, die den enterohepatischen Kreislauf durchlaufen, etwa genau so hoch wie jene, die in der gleichen Zeiteinheit im Harn ausgeschieden werden. Die Konzentration an neutralen 17-KS im Duodenalsaft ist wesentlich geringer, und es werden im Mittel 3,07 mg dieser Steroidgruppe innerhalb von 24 Stunden, wohl vorwiegend über die Galle, in das Duodenum ausgeschieden. Dieses Ergebnis stimmt sehr gut mit unseren früheren Untersuchungen an einigen ausgewählten Fällen überein (11, 35, 37).

Die säulenchromatographische Auftrennung von je 100 ccm Galle ergab bei beiden Untersuchungen übereinstimmend ein von den anderen Körpersäften unterschiedliches Spektrum der neutralen 17-KS. Die Hauptmenge der *Zimmermann*-positiven Chromogene findet sich in den Fraktionen 2 bis 5, d. h. bei der Gruppe des Dehydroepiandrosterons, des 5-Androstenolons, des Androsterons und des Ätiocholanolons. Dagegen waren eigenartigerweise kaum 11-oxylierte 17-KS nachweisbar, obwohl die relativ hohen Werte

an 17-ketogenen Steroiden eine hohe Elimination, insbesondere von 11-oxylierten Derivaten, hätten erwarten lassen.

Inwieweit persönliche Schwankungen im Steroidspektrum des Duodenalsaftes vorliegen, und ob sich der prozentuale Anteil der einzelnen Steroidfraktionen nach einer Glukocorticoidtherapie verändert, wird zur Zeit noch untersucht. Die nach einer höheren Dosis von Prednisolon i.v. beobachtete signifikante Vermehrung der 17-ketogenen Steroide in der Galle spricht jedenfalls dafür, daß therapeutisch applizierte Glukocorticoide bzw. ihre Metaboliten über die Galle zur Ausscheidung gelangen können. Hierbei besteht eine direkte zeitliche Abhängigkeit zwischen der Ausscheidung von 17-ketogenen Steroiden über die Galle sowie über den Parotissaft. In beiden Körperflüssigkeiten findet man das Maximum der Ausscheidung nach 30 bis 60 Minuten. Dies entspricht auch etwa dem Zeitpunkt, bei dem der Blutspiegel von i.v. applizierten Glukocorticoiden absinkt (1, 4). Oka und Mitarbeiter konnten schließlich auch in der Muttermilch gebundene und freie 17-Hydroxycorticosteroide nachweisen. Die i.m. Injektion von 100 mg Cortison oder Hypocortison führt jedoch in dieser Körperflüssigkeit zu keinem wesentlichen Anstieg der untersuchten Steroide (27).

Die Elimination von Steroiden über den Speichel, die Magenschleimhaut, den Darm und die Galle lassen wegen der z. T. hohen Konzentrationen auf physiologische Effekte im Magen-Darmkanal und deren Anhangdrüsen schließen. Für die Magenschleimhaut sind diese Korrelationen schon seit langem bekannt (Übersicht siehe bei 33), für die Galle scheint ebenso eine bestimmte Abhängigkeit zwischen ihrer Konsistenz und der Menge von anabolen Hormonen, Östrogenen sowie Glukocorticoiden zu bestehen. Dexamethason sowie sehr hohe Dosen von Prednisolon fördern z. B. nach unseren Beobachtungen die pathologisch verminderte Gallesekretion, während bestimmte Anabolica, insbesondere methylierte Derivate, die Gallesekretion hemmen. Nachdem Breuer (3) die direkte Umwandlung von Androgenen zu Östrogenen beim Menschen nachweisen konnte, andererseits Adler-Creutz (2) sehr hohe Östrogenkonzentrationen in der Galle fand, wird von einzelnen Autoren angenommen, daß die Östrogene sowie bestimmte anabole Hormone u. a. eine Cholestase bewirken und damit die Bildung von Gallensteinen fördern können. Diese pathophysiologischen Erkenntnisse der letzten Jahre deuten darauf hin, daß den

Steroiden sowohl im Magen-Darmbereich als auch in verschiedenen Körperflüssigkeiten eine bestimmte Rolle für den Funktionsablauf einerseits sowie Qualität und Quantität von Sekreten andererseits eine besondere Bedeutung zukommt.

Zusammenfassung

Im Parotisspeichel, im Schweiß sowie in der Galle konnten neutrale 17-Ketosteroide und Corticoide nachgewiesen werden. Während die säulenchromatographische Auftrennung der neutralen 17-Ketosteroide hier zu ähnlichen Ergebnissen wie im Harn führt, zeigt sich in der Galle eine relative Zunahme der Dehydroepiandrosteronfraktion bei Verminderung des Androsteron und Ätiocholanolon sowie der 11-oxylierten 17-Ketosteroide.

Nach Applikation von Glucocorticoid-Derivaten (50-100 mg Prednisolon-Na-Hemisuccinat bzw. 5 mg eines kurzwirksamen Dexamethasonesters) kommt es im Parotisspeichel sowie im Schweiß zu einer Umkehr des Na/K-Quotienten. Die Ca-Elimination im Speichel steigt an und unterscheidet sich zeitlich vom Eintreten der mineralocorticoiden Nebenwirkungen.

Nach einer intravenösen Glucocorticoidapplikation werden die neutralen 17-Ketosteroide im Speichel und in der Galle nicht signifikant verändert, während die 17-ketogenen Steroide signifikant zunehmen. Das Maximum erscheint hierbei in der Galle bereits innerhalb der ersten $\frac{1}{2}$ Stunde, im Parotisspeichel dagegen erst nach 40–60 Minuten. Die physiologische und pathologische Bedeutung dieser Ergebnisse wird diskutiert.

Summary

Neutral 17-ketosteroids and corticoids could be demonstrated in saliva collected from the parotid gland, in the sweat and also in the bile. Whilst chromatographic separation of the neutral 17-ketosteroids shows a similar pattern to that in the urine, in the bile there is a relative increase in the dehydro-isoandrosterone fraction and a decrease in androsterone, etiocholanolone and 11-hydroxylated 17-ketosteroids.

Administration of glucocorticoid derivatives (50-100 mg of prednisolone sodium hemisuccinate or 5 mg of a short-acting ester of dexamethasone) is followed by a reversal of the sodium potassium ratio in saliva and sweat. Calcium excretion in the saliva increases; this is chronologically distinct from the mineralocorticoid side effects.

After intravenous administration of glucocorticoids, neutral 17-ketosteroids in the saliva and bile are not significantly altered; the 17-ketogenic steroids, on the other hand, show a significant increase. This reaches a maximum within the first half hour in the bile, but only after 40-60 minutes in the saliva. Physiological and pathological significance of these results is discussed.

Résumé

La présence de 17-cétostéroïdes neutres et de corticoïdes est démontrée dans la salive parotidienne, dans la sueur et aussi dans la bile. Tandis que dans la salive et dans la sueur la séparation par chromatographie sur colonne

des 17-cétostéroïdes neutres donne les mêmes résultats que dans l'urine, on trouve dans la bile une augmentation relative de la fraction déhydroépiandrosterone avec diminution de l'androstérone et de l'étiocolanolone ainsi que des 11-oxy 17-cétostéroïdes.

Après traitement par des glucocorticoïdes (50 à 100 mg d'hémisuccinate de prednisolone et de sodium ou 5 mg d'un ester de dexaméthasone d'action rapide), le rapport Na/K est inversé dans la salive parotidienne comme dans la sueur. L'élimination du calcium dans la salive augmente et se différencie des actions secondaires des minéralo-corticoïdes.

L'administration intraveineuse de glucocorticoïdes ne modifie pas de manière significative les 17-cétostéroïdes neutres de la salive et de la bile, tandis qu'elle augmente nettement les stéroïdes 17-cétogènes. L'effet maximal apparaît ici dans la bile presque dans la première demi-heure, et par contre, seulement après 40 à 60 minutes dans la salive parotidienne. La signification physiologique et pathologique de ces résultats est discutée.

Literatur

1. *Abelson, D. and Borchers, D. A.*: Plasma cortison levels in man following oral and intravenous administration of cortisol. *J. clin. Endocrin.* 19: 219 (1959).
2. *Adler-Creutz, H., jr.; Diczfalussy, E. and Engström, L.*: Isolation and identification of bile estrogens in pregnant women. *Endocrinology* 66: 80 (1960).
3. *Breuer, H.; Dardenng, U. und Nocke, W.*: Ausscheidung von 17-Ketosteroiden, 17-ketogenen Steroiden und Östrogenen beim Menschen nach Gaben von 17- α -Äthynyl-19-Nortestosteronestern. *Acta endocrin., Kbh.* 33: 10 (1960).
4. *Burstein, S.; Savard, K. and Dorfman, R. I.*: In vivo metabolism of hydrocortisone. *Endocrinology* 53: 88 (1953).
5. *Clark, J.; Geoffroy, R. F. and Bowers, W.*: Effects of adrenal cortical steroids on calcium metabolism. *Endocrinology* 64: 849 (1959).
6. *Coats, D. A.; Denton, D. A.; Goding, J. R. and Wright, R. D.*: Zit. nach Goding, J. R. and Denton, D. A.
7. *Colcher, H. and Hollander, F.*: Variability of potassium concentration in gastric secretion. *Amer. J. Physiol.* 197: 1070 (1959).
8. *de Toni, E. and Nordio, S.*: The relationship between calcium-phosphorus metabolism, the 'Krebs Cycle' and steroid metabolism. *Arch. Dis. Childh.* 34: 177 (1959).
9. *Doe, R. P.; Vennes, J. A. and Flink, E. B.*: Diurnal variation of 17-Hydroxycorticosteroids, sodium, potassium, magnesium and creatinine in normal subjects and in cases of treated adrenal insufficiency and Cushing's syndrome. *J. clin. Endocrin.* 20: 253 (1960).
10. *Dreizen, S.; Niedermeier, W.; Reed, A. I. and Spies, T. D.*: Effect of ACTH and cortisone on sodium and potassium levels of human saliva. *J. dent. Res.* 31: 271 (1952).
11. *Drekter, I. J.; Pearson, S.; Bartczack, E. and McGavack, T.*: Rapid method for determination of total urinary 17-ketosteroids. *J. clin. Endocrin.* 7: 795 (1947).

12. *Drekter, I. J.; Heiser, A. and McGavack, T.*: Determination of urinary steroids; preparation of pigment free procedure for estimation of total 17-ketosteroids. *J. clin. Endocrin.* 12: 55 (1952).
13. *Farnsworth, E. B.*: 17-ketosteroids in gastric juice. *Proc. Soc. exp. Biol., N.Y.* 99: 135 (1958).
14. *Feinberg, B.*: Zit. nach *Rauch, S.*: Die Speicheldrüsen des Menschen. Anatomie, Physiologie und klinische Pathologie (Thieme, Stuttgart 1959).
15. *Fiegel, G. und Kelling, H. W.*: Beeinflussung des Stoffwechsels, des Elektrolythaushaltes und des Blutstatus durch Dexamethason. *Münch. med. Wschr.* 1959: 1787.
16. *Frawley, F. F. and Thorn, G. W.*: *Proc. 2nd clin. ACTH Conf. New York*, 93: 2 (1960).
17. *Goding, J. R. and Denton, D. A.*: The response to Na-depletion in adrenal ectomized sheep with parotid fistulae. *Austr. J. exp. Biol. med. Sci.* 37: 211 (1959).
18. *Grad, B.*: Influence of ACTH on sodium and potassium concentration of human mixed saliva. *J. clin. Endocrin.* 12: 708 (1952). — Diurnal, age and sex changes in sodium and potassium concentration of human saliva. *J. Geront.* 9: 276 (1954).
19. *Gray, J. S. and Bücher, G. R.*: Composition of gastric juice as function of rate of secretion. *Amer. J. Physiol.* 133: 542 (1941).
20. *Grönbeck, P.*: The sodium/potassium ratio in thermal sweat in patients with rheumatoid arthritis. *Acta rheum. scand.* 6: 102 (1960).
21. *Grönbeck, P.*: The influence of gold treatment on the sodium/potassium ratio in sweat. *Acta rheum. scand.* 6: 111 (1960).
22. *Heinkel, K. und Breining, H.*: Untersuchungen über die Uro-Pepsin- und Uro-Kathepsinausscheidung und ihre Beziehung zum histologischen Zustand der Fundusschleimhaut des menschlichen Magens. Ergebnisse fermentchemischer und bioptisch-histologischer Untersuchungen. *Gastroenterologia, Basel* 91: 285 (1959).
23. *Heinkel, K.*: (pers. Mitt.)
24. *Houssay, B. A.*: Zit. nach *Rauch, S.*: Die Speicheldrüsen des Menschen. Anatomie, Physiologie und klinische Pathologie (Thieme, Stuttgart 1959).
25. *Jesserer, H. und Kotzaurek, R.*: Cortison und Calciumstoffwechsel. *Klin. Wschr.* 37: 285 (1959).
- 25a. *Kendall, E. C.*: Cavalcade of some hormones and steroids. *Ann. Allergy* 18: 719 (1960).
26. *Norymberski, J. K.; Stubbs, R. D. and West, H. F.*: Assessment of adrenocortical activity by assay of 17-ketogenic steroids in urine. *Lancet i*: 1276 (1953).
27. *Oka, M.; Wasz-Höckert, O. and Widholm, O.*: 17-Hydroxycorticosteroids in human milk. *Experientia* 12: 426 (1956).
28. *Pond, M. H.*: A microchromatographic method for separation of certain fractions of 17-ketosteroids in human urine. *Lancet ii*: 906 (1951).
29. *Scheiffarth, F. und Zicha, L.*: Klinische Erfahrungen mit Dexamethason und anderen neueren Kortikoidderivaten. *Medizinische* 38: 1737 (1959).
30. *Stormont, J. M.; Crabbe, J.; Fast, B.; Wolfe, S. J. and Davidson, C. S.*: The effect of prednisone and amphenone on fluid and electrolyte balance and

- on aldosterone excretion of patients with cirrhosis and ascites. *J. Lab. clin. Med.* 53: 396 (1959).
31. Tomat, E.; Zicha, L.; Engelhardt, M.; Kwiet, C. und Schmid, E.: 17-Ketosteroide, 17-ketogene Steroide und Elektrolyte im menschlichen Speichel vor und nach Glukokortikoidapplikation. *Minerva med.* (im Druck).
 32. Uete, T. and Venning, E. H.: The effect of cortisone, hydrocortisone, and α -fluoro-16 α -hydroxy- Δ -1-hydrocortisone on the action of desoxycorticosterone and aldosterone with respect to electrolyte excretion. *Endocrinology* 67: 62 (1960).
 - 32a. Walter, K.: Zur Bestimmung der 17-Ketosteroide im Harn. *Klin. Wschr.* 30: 474 (1952).
 - 32b. Werther, L. J.; Parker, J. G. and Hollander, F.: Potassium in histamine-stimulated gastric secretion in man. *Gastroenterology* 38: 368 (1960).
 33. Zicha, L.; Scheiffarth, F.; Schmid, E. und Engelhardt, M.: Kortikoide und neutrale 17-Ketosteroide im Magensaft vor und nach Histaminbelastung. *Dtsch. Arch. klin. Med.* 206: 415 (1960).
 34. Zicha, L.: Sofort- und Dauertherapie mit neuen Glukokortikoidderivaten. *Ther. Gegenw.* 100: 213 (1961).
 35. Zicha, L.; Scheiffarth, F. und Schmid, E.: Der Gehalt des Magensaftes, der Galle und des Speichels an Kortikoiden, neutralen 17-Ketosteroiden und deren Einzelfractionen unter physiologischen Bedingungen und nach Glukokortikoidtherapie. *Internat. Endocr. Kongr., Kopenhagen 1960.*
 36. Zicha, L.: Endokrines System. In *Henning, Laboratoriumsdiagnostik*. S. 581 (Urban und Schwarzenberg, Berlin/München 1959).
 37. Zicha, L.; Engelhardt, M. und Haas, W.: Der Steroidgehalt des Magensaftes und seine Beeinflußbarkeit durch Histamin und intravenöse Therapie mit neueren Kortikoidderivaten. *Vortr. 20. Tagg. der Dtsch. Ges. Verd.- u. Stoffwechselkrankheiten, Kassel 1959.*
 38. Zimmermann, W.: Chemische Bestimmungsmethoden von Steroidhormonen in Körperflüssigkeiten (Springer, Berlin/Göttingen/Heidelberg 1955).
 39. Zimmermann, W.: Colorimetrische Bestimmung der Keimdrüsenhormone. 2 Mitt. *Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem.* 245: 47 (1936).
 40. Zimmermann, W.: Eine Farbreaktion der Sexualhormone und ihre Anwendung zur quantitativen colorimetrischen Bestimmung. *Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem.* 233: 257 (1935).

Adresse der Autoren: Prof. Dr. F. Scheiffarth, Dr. L. Zicha, Dr. M. Engelhardt, Ch. Kwiet und Dr. E. Tomat, Medizinische Universitätsklinik, Erlangen (Deutschland).

Lebenslauf

Am 31. Dezember 1936 wurde ich als Tochter des Arztes Dr. med. Bernhard Kwiet und seiner Ehefrau Judith, geb. de Levie in Swinemünde geboren. Von 1943 bis 1945 besuchte ich die Volksschule in Misdroy/Kr. Usedom-Wollin. 1945 mußten wir unsere Heimat verlassen und nach Bansin ziehen, wo ich bis 1946 die Grundschule besuchte. 1947 kam ich in die Oberschule nach Greifswald. Aus politischen Gründen mußten wir 1948 Greifswald verlassen und nach West-Berlin ziehen. Ich kam dort in die Sophie-Scholl-Schule zu Berlin-Schöneberg, an der ich im Februar 1956 das Abitur bestand. Im Sommersemester 1956 begann ich an der Freien Universität Berlin mit dem Medizinstudium. Am 20. Oktober 1958 bestand ich dort die ärztliche Vorprüfung. Seit dem Wintersemester 1958 studierte ich in Erlangen und legte am 14. Februar 1962 an der Friedrich-Alexander-Universität das Medizinische Staatsexamen ab.

